

⑬ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 638 972

⑫ N° d'enregistrement national :

88 14760

⑮ Int Cl⁵ : A 61 L 25/00 // A 61 F 2/30.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫ Date de dépôt : 14 novembre 1988.

⑬ Priorité :

⑪ Demandeur(s) : *LES LABORATOIRES OSTEAL MEDICAL, Société Anonyme.* — FR.

⑫ Inventeur(s) : Michèle Dumont et Michel Fontanille, *Les Laboratoires Ostéal Médical.*

⑭ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 20 du 18 mai 1990.

⑮ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑬ Titulaire(s) :

⑭ Mandataire(s) : Danièle Laroche, SOSPI.

⑮ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses.

⑮ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses comportant deux composants prédosés, l'un sous forme solide à base de polyméthacrylate de méthyle, l'autre sous forme liquide à base de méthacrylate de méthyle et d'un macromonomère choisi parmi un macromonomère d'acrylate de butyle ou de méthacrylate de méthyle.

FR 2 638 972 - A1

Ciment pour la fixation de prothèses osseuses

La présente invention concerne un ciment pour la fixation de prothèses osseuses, notamment d'endoprothèses d'articulations.

On sait que la fixation de prothèses à l'os est réalisée au moyen
5 d'un ciment acrylique pour os, obtenu en mélangeant une poudre polymère à base de polyméthacrylate de méthyle avec un liquide essentiellement constitué de méthacrylate de méthyle monomère. Cependant, de tels ciments ne sont pas totalement satisfaisants.

D'un point de vue médical, ils présentent deux inconvénients :

- 10 - un important dégagement thermique lors de la prise en masse conduisant à des températures de l'ordre de 80°C (essais selon la norme N F S90-430), largement supérieures à la température de dénaturation des protéines (57°C),
- une certaine toxicité liée à la quantité importante de méthacrylate de
15 méthyle monomère présente dans la phase liquide.

D'un point de vue pratique ils se présentent généralement sous deux versions distinctes : ciments dits à "haute viscosité" à utilisation manuelle et ciments dits à "basse viscosité" injectables à la seringue.

On les caractérise en particulier par leur "temps d'attente après
20 mélange TA" et leur "temps d'utilisation TU".

"TA" est le temps au bout duquel le ciment ne colle plus aux gants chirurgicaux, et peut être pris en main par le chirurgien pour être introduit dans la cavité osseuse.

"TU" est le temps pendant lequel le ciment est manipulable par le
25 chirurgien.

L'utilisation d'un ciment d'une viscosité donnée pour un usage autre que celui correspondant à cette même viscosité pose des problèmes pratiques :

- Dans le cas de l'insertion manuelle d'un ciment "basse viscosité", le
30 temps d'attente après mélange est trop long et le temps d'utilisation trop court.
- Dans le cas de l'introduction à la seringue d'un ciment "haute viscosité", on constate un remplissage malaisé de la seringue comportant un risque d'inclusion de bulles d'air à l'intérieur du ciment, une
35 pression très importante à appliquer sur le piston pour l'expulsion du

ciment et un temps d'utilisation trop long.

Ces ciments "haute" et "basse viscosités" présentent un temps d'attente après mélange allant jusqu'à quatre minutes avant de pouvoir être manipulés, ce qui accroît d'autant le temps de l'intervention chirurgicale.

La présente invention a pour but de pallier ces inconvénients et d'obtenir un ciment dont la température de prise en masse soit inférieure à celle des ciments connus, dont la toxicité soit réduite et dont les temps d'attente et d'utilisation permettent une mise en oeuvre plus facile.

La présente invention a pour objet un ciment pour la fixation de prothèses osseuses comportant deux composants prédosés, l'un sous forme solide et l'autre sous forme liquide, la phase solide étant à base de polyméthacrylate de méthyle avec un peroxyde organique et la phase liquide étant à base de méthacrylate de méthyle avec un accélérateur de décomposition dudit peroxyde organique, caractérisé par le fait que, dans ladite phase liquide, une fraction de méthacrylate de méthyle est remplacée par un macromonomère choisi parmi un macromonomère d'acrylate de butyle ou de méthacrylate de méthyle dont l'unité polymérisable est de type méthacrylate, dans une proportion comprise entre 6 % et 23 % en poids.

On appelle macromonomère un polymère à faible degré de polymérisation comportant au moins une fonction polymérisable à l'une des extrémités de chaîne. [cf Encyclopedia of Polymer Science and Engineering 2nd Ed. Vol 9 (John Wiley and Sons 1987)]

Selon un mode de réalisation particulier, ladite phase liquide comporte en outre du méthacrylate de n-butyle et éventuellement un inhibiteur de polymérisation spontanée de la phase liquide, par exemple de l'hydroquinone ; ladite phase solide comporte en outre du dioxyde de zirconium.

Le peroxyde organique est de préférence le peroxyde de benzoyle et l'accélérateur de décomposition de ce peroxyde est de préférence la N-N diméthylparatoluidine.

La composition d'un ciment selon l'invention est notamment de type suivant :

Phase liquide

- . Méthacrylate de méthyle : 18,274 g à 10,87 g
- . Méthacrylate de n-butyle : 0 g à 4,8 g
- . Macromonomère de poly-
- 5 méthacrylate de méthyle à terminaison méthacrylique : inférieure à 5,5 g
- . N,N,-Diméthylparatoluidine : 0,05 à 0,5 g
- . Hydroquinone : 0 à 1,5 mg

Phase solide

- 10 . Polyméthacrylate de méthyle : 41,75 g
- . Peroxyde de benzoyle : inférieure à 0,45 g
- . Dioxyde de zirconium : 0 à 8,6 g

Le rapport massique entre la phase solide et la phase liquide est compris entre 2 et 3.

- 15 Les masses des phases liquide et solide sont telles que le volume total d'une dose de ciment représente un volume moyen de 60 cm³.

Un exemple avantageux de composition est du type suivant :

Phase liquide (dose de 19,43 g)

- . Méthacrylate de méthyle : 11,37 g
- 20 . Méthacrylate de n-butyle : 2,40 g
- . Macromonomère de polyméthacrylate de méthyle : 4,5 g
- . N-N Diméthyl paratoluidine : 0,19 g
- . Hydroquinone : 40 ppm

Phase solide (dose de 48,83 g)

- 25 . Polyméthacrylate de méthyle : 41,75 g
- . Peroxyde de benzoyle : 0,34 g
- . Dioxyde de zirconium : 4,3 g

La prise en masse du ciment est assurée par la polymérisation radicalaire des monomères méthacryliques et macromonomère(s) présents.

- 30 Elle est amorcée, lors du mélange des phases liquide et solide, par des radicaux libres générés par la réaction sur le peroxyde de la N-N diméthyl paratoluidine. La propagation des chaînes de polymère est accélérée par la dissolution partielle de la poudre de polyméthacrylate de méthyle.

- 35 Le ciment selon l'invention contient une proportion massique de

fonctions polymérisables nettement inférieure à celle des ciments connus ; comme c'est la polymérisation qui crée un dégagement de chaleur important, il en résulte un dégagement thermique global plus faible, dont une partie est absorbée par la poudre polymère. La température maximale atteinte lors de la prise en masse n'excède pas 57°C (selon des essais conformes à la norme NF S90-430).

La toxicité est réduite par rapport aux ciments connus car le ciment selon l'invention contient moins de méthacrylate de méthyle monomère.

La viscosité du ciment selon l'invention est compatible à la fois avec une utilisation manuelle et une injection à la seringue.

Le temps d'attente après mélange est réduit à deux minutes par suite de la présence dudit macromonomère dans la phase liquide et de la quantité moindre de monomère par rapport à un ciment conventionnel.

Le temps d'utilisation est de l'ordre de six minutes.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention apparaîtront au cours de la description suivante de modes de réalisation donnés à titre illustratif mais nullement limitatif.

On part d'un ciment de l'art antérieur présentant la composition suivante :

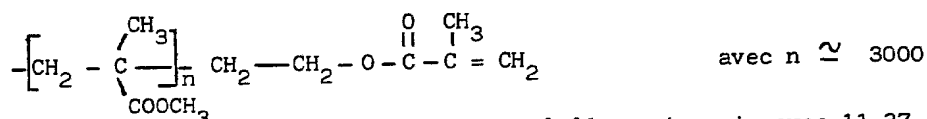
Phase liquide

Méthacrylate de méthyle	: 15,87 g
Méthacrylate de n butyle	: 2,40 g
N-N diméthyl paratoluidine	: 0,19 g

Phase solide

Polyméthacrylate de méthyle	: 41,75 g
Peroxyde de benzoyle	: 0,34 g

On prépare ensuite un ciment selon l'invention en remplaçant une fraction de méthacrylate de méthyle par la même quantité de macromonomère de méthacrylate de méthyle à unité méthacrylique ; sa formule est



Ainsi on a la même composition que précédemment, mais avec 11,37 g de

méthacrylate de méthyle et 4,50 g de macromonomère.

La prise en masse du ciment s'effectue en une étape après le mélange des phases liquide et solide. La viscosité du mélange avant sa prise en masse est intermédiaire entre celle d'un ciment basse viscosité 5 et celle d'un ciment faible viscosité. L'accroissement de la viscosité par rapport à celle des ciments "basse viscosité" est dû à la présence du macromonomère dans la phase liquide.

On a reporté dans le tableau I pour le ciment de l'art antérieur, le ciment selon l'invention et d'autres ciments commercialisés :

- 10 - La température maximale (Tmax) atteinte lors de la polymérisation du ciment, pour une dose entière de ciment.
- La contrainte à la rupture en compression σ_r , correspondant à l'essai mentionné dans la norme française S 90 430 ou internationale ISO 5833-1 pour le ciment acrylique pour l'os.

- 15 - "TA" et "TU" selon les définitions rappelées plus haut.

Tous les essais ont été réalisés dans les conditions définies par la norme NF S 90 430.

20		Tmax (°C)	TA mn	TU mn	σ_r (MPa)
	Ciment Art Antérieur	74	5'	3'	107
	Ciment Invention	56	2'15	6'	92
25	Autres ciments	80 à 85	3' à 7'	4' à 6'	83 à 105

Ce tableau fait apparaître clairement l'intérêt du ciment selon 30 l'invention du point de vue de la température de polymérisation qui devient comparable à celle de la dénaturation des protéines ; le temps d'attente après mélange est diminué.

Pour ce qui est de la contrainte à la rupture en compression, elle est légèrement inférieure à celle du ciment de l'art antérieur, mais reste 35 en accord avec la norme précitée. C'est cette dernière contrainte qui

oblige à limiter la quantité de méthacrylate de méthyle remplacée par le macromonomère à une quantité de l'ordre de 5,5 g.

Selon un autre exemple de réalisation de l'invention, on remplace les 4,50 g de macromonomère de méthacrylate de méthyle à unité
5 méthacrylique par 4,50 g de macromonomère d'acrylate de butyle à unité méthacrylique. Cette composition présente un grand intérêt du point de vue de la température maximale atteinte lors de la polymérisation qui est de 52°C et du point de vue du temps d'utilisation qui est de 4,5 minutes. Par contre le temps d'attente TA est de 6 minutes et la
10 contrainte à la rupture en compression est de 70 MPa.

Par ailleurs, dans tous les exemples précédents, le rapport massique entre la phase solide et la phase liquide doit être compris entre 2 et 3 ; plus il est grand, plus cela diminue la température Tmax et le temps TA, et plus cela accroît le temps TU ; mais on observe que,
15 pour la valeur 3, le ciment manque de cohésion et n'est pas moulable.

La phase liquide de l'exemple précédent contient 2,40 g de méthacrylate de butyle. Cette quantité peut varier entre 0 et 4,8 g. La présence de ce composé augmente favorablement le temps TU et diminue la température Tmax, mais par contre augmente TA et diminue la contrainte à
20 la rupture en compression.

Le peroxyde de benzoyle contenu dans la phase solide réagit sur la N-N diméthylparatoluidine qui se trouve dans la phase liquide ; ces deux composés doivent rester dans des quantités suffisamment faibles pour ne pas accroître la température Tmax et le temps d'attente TA. Ainsi la
25 quantité de peroxyde de benzoyle doit être inférieure à 0,45 g et la quantité de N-N diméthylparatoluidine doit être inférieure à 0,5 g.

L'ajout de dioxyde de zirconium dans la phase solide permet la visualisation du ciment sur une radiographie ; on peut également introduire des antibiotiques dans cette phase.

30 La phase liquide peut contenir également des stabilisants.

Bien entendu l'invention n'est pas limitée aux exemples qui ont été décrits.

REVENDECATIONS

- 1/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses comportant deux composants prédosés, l'un sous forme solide et l'autre sous forme liquide, la phase solide étant à base de polyméthacrylate de méthyle
5 avec un peroxyde organique et la phase liquide étant à base de méthacrylate de méthyle, avec un accélérateur de décomposition dudit peroxyde organique, caractérisé par le fait que, dans ladite phase liquide, une fraction de méthacrylate de méthyle est remplacée par un macromonomère choisi parmi un macromonomère d'acrylate de butyle ou de
10 méthacrylate de méthyle dont l'unité polymérisable est de type méthacrylate dans une proportion comprise entre 6 % et 23 % en poids.
- 2/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses, selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ladite phase liquide comporte en outre du méthacrylate de n-butyle.
- 15 3/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ladite phase liquide comporte en outre un inhibiteur de polymérisation spontanée de cette phase liquide.
- 4/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ladite phase solide comporte en outre du
20 dioxyde de zirconium.
- 5/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses selon la revendication 1, caractérisé par le fait que ledit peroxyde organique est le peroxyde de benzoyle et que son accélérateur de décomposition est la N-N diméthylparatoluidine.
- 25 6/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par le fait que sa composition est telle que :
- Phase liquide
- | | | | |
|--|----------------|---|---------|
| . Méthacrylate de méthyle | : 18,274 g | à | 10,87 g |
| 30 . Méthacrylate de n-butyle | : 0 g | à | 4,8 g |
| . Macromonomère de polyméthacrylate de méthyle à terminaison méthacrylique | : inférieure à | | 5,5 g |
| . N,N,-Diméthylparatoluidine | : 0,05 | à | 0,5 g |
| 35 . Hydroquinone | : 0 | à | 1,5 mg |

Phase solide

- . Polyméthacrylate de méthyle : 41,75 g
- . Peroxyde de benzoyle : inférieure à 0,45 g
- . Dioxyde de zirconium : 0 à 8,6 g,

5 le rapport massique entre la phase solide et la phase liquide étant compris entre 2 et 3, et les masses des phases solide et liquide étant telles que le volume total d'une dose de ciment représente un volume moyen de 60 cm³.

7/ Ciment pour la fixation de prothèses osseuses selon la revendication

10 6, caractérisé par le fait que sa composition est telle que :

Phase liquide (dose de 19,43 g)

- . Méthacrylate de méthyle : 11,37 g
- . Méthacrylate de n-butyle : 2,40 g
- . Macromonomère de polyméthacrylate de méthyle : 4,5 g
- 15 . N-N Diméthyl paratoluidine : 0,19 g
- . Hydroquinone : 40 ppm

Phase solide (dose de 48,83 g)

- . Polyméthacrylate de méthyle : 41,75 g
- . Peroxyde de benzoyle : 0,34 g
- 20 . Dioxyde de zirconium : 4,3 g